

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH 00/00462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 February 1996 (1996-02-22) cited in the application claims 1-5,8	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 September 1998 (1998-09-11) claims page 6, line 1 - line 16	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 June 1994 (1994-06-09) claims examples page 9, line 9 - line 16	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: onal Application No
PCT/CH 00/00462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	<p>WO 99 43355 A (SANOFI) 2 September 1999 (1999-09-02) claims 1, 9-12, 15-30 page 7, line 12 - line 23 page 8, line 1 - line 3 page 9, line 12 - line 18</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604904 A	22-02-1996	AT 197249 T AU 2989695 A BR 9508554 A CA 2196922 A CZ 9700379 A DE 69519300 D EP 0774963 A JP 10508289 T US 5716988 A	15-11-2000 07-03-1996 25-11-1997 22-02-1996 11-06-1997 07-12-2000 28-05-1997 18-08-1998 10-02-1998
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A BR 9808221 A EP 1014990 A HR 980095 A NO 994330 A US 6063780 A ZA 9801609 A	22-09-1998 16-05-2000 05-07-2000 31-12-1998 25-10-1999 16-05-2000 08-12-1998
WO 9412193 A	09-06-1994	AU 5416394 A	22-06-1994
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A BR 9908273 A EP 0943331 A NO 20004240 A	15-09-1999 24-10-2000 22-09-1999 18-10-2000

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

15

REC'D 30 JUL 2001

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 12-26.B.WO	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/CH00/00462	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 30/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/282		
Déposant DEBIOPHARM S.A. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 08/03/2001	Date d'achèvement du présent rapport 26.07.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Smetankine, L N° de téléphone +49 89 2399 8466 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/CH00/00462

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-14 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/CH00/00462

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-14
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

POINT V:

1. Nouveauté:

WO - A - 96/04904 (1) - cf. revendications 1 et 2, concerne une composition pharmaceutique à base de 1 à 5mg/ml d'oxaliplatine (O) dans l'eau, par conséquent les revendications 1 à 14 semblent nouvelles.

WO98/39009 (2), - cf. page 6 lignes 1-16; revendications 1 et 5, concerne une composition à base de tirapazamine et d'O. Bien que les concentrations en O peuvent atteindre celles de la présente composition, les solvants utilisés sont différents, par conséquent les revendications 1-14 semblent nouvelles.

WO94/12193 (3) - cf. exemple 1, revendication 1, concerne une composition pharmaceutique à base d'un mélange de cisplatine et d'O, ce dernier ayant une concentration d'environ 0.5mg/ml (cf.exemple 1), par conséquent les revendications 1-14 semblent nouvelles.

WO - A - 99/43355 (4) est un document interférant décrivant une composition d'O pouvant avoir la même concentration mais dont les solvants utilisés sont différents de ceux de la présente demande, par conséquent les revendications 1-14 semblent nouvelles.

2. Activité inventive:

Le document le plus proche est (1). La différence réside dans la concentration en O qui est plus élevée dans la présente demande et dans le solvant utilisé. La présente demande a pu augmenter la concentration en produit actif par l'utilisation de solvants spécifiques hydroxylés. La présente demande a donc résolu le problème de réduction de volume de liquide à injecter ou à manipuler dans les hôpitaux tout en assurant une bonne stabilité du produit pendant le stockage. Ce problème n'a pas été résolu par l'art antérieur et il ne peut pas être déduit de (1), par conséquent les revendications 1-14 semblent inventives.

PCT

RECEIVED

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT 7 2002

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900
10/049379

Applicant's or agent's file reference 12-26.B.WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CH00/00462	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 August 2000 (30.08.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 30 August 1999 (30.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/282		
Applicant DEBIOPHARM S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 March 2001 (08.03.01)	Date of completion of this report 26 July 2001 (26.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED

TECH CENTER RECORDS

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH 00/00462

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Novelty:

WO-A-96/04904 (1) (see Claims 1 and 2), concerns a pharmaceutical composition based on 1 to 5 mg/ml oxaliplatinum (O) in water; consequently, Claims 1-14 appear to be novel.

WO-A-98/39009 (2) (see page 6, lines 1-16; Claims 1 and 5) concerns a composition based on tirapazamine and O. Although the concentrations of O may equal those of the present composition, the solvents used are different. Consequently, Claims 1-14 appear to be novel.

WO-A-94/12193 (3) (see Example 1 and Claim 1) concerns a pharmaceutical composition based on a mixture of cisplatin and O, with the latter at a concentration of approximately 0.5 mg/ml (see Example 1). Consequently, Claims 1-14 appear to be novel.

WO-A-99/43355 (4) is an interfering document describing an O composition in which the concentration may be the same but the solvents used are different from those of the present application. Consequently, Claims 1-14 appear to be novel.

2. Inventive Step

The closest document is (1). The difference lies in the concentration of O, which is higher for the present application, and in the solvent used. In the present application, it was possible to increase the concentration of the active ingredient by using specific hydroxylated solvents. The present application has therefore solved the problem of reducing the volume of liquid to be injected or handled in hospitals whilst ensuring that the product maintains good stability in storage. This problem was not solved by the prior art and it cannot be deduced from (1). Consequently, Claims 1-14 appear to be inventive.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 12-26	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/CH 00/ 00462	Date du dépôt international(jour/mois/année) 30/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 30/08/1999
Déposant DEBIOPHARM S.A. et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐

Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐

Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

PREPARATION PHARMACEUTIQUE STABLE D'OXALIPLATINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PARENTERALE

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

T/CH 00/00462

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 février 1996 (1996-02-22) cité dans la demande revendications 1-5,8 ---	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 septembre 1998 (1998-09-11) revendications page 6, ligne 1 - ligne 16 ---	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 juin 1994 (1994-06-09) revendications exemples page 9, ligne 9 - ligne 16 ---	1-14
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 septembre 1999 (1999-09-02) revendications 1,9-12,15-30 page 7, ligne 12 - ligne 23 page 8, ligne 1 - ligne 3 page 9, ligne 12 - ligne 18 -----	1-14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

T/CH 00/00462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604904 A	22-02-1996	AT 197249 T AU 2989695 A BR 9508554 A CA 2196922 A CZ 9700379 A DE 69519300 D EP 0774963 A JP 10508289 T US 5716988 A	15-11-2000 07-03-1996 25-11-1997 22-02-1996 11-06-1997 07-12-2000 28-05-1997 18-08-1998 10-02-1998
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A BR 9808221 A EP 1014990 A HR 980095 A NO 994330 A US 6063780 A ZA 9801609 A	22-09-1998 16-05-2000 05-07-2000 31-12-1998 25-10-1999 16-05-2000 08-12-1998
WO 9412193 A	09-06-1994	AU 5416394 A	22-06-1994
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A BR 9908273 A EP 0943331 A NO 20004240 A	15-09-1999 24-10-2000 22-09-1999 18-10-2000

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 mars 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/15691 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/282, 33/24, 9/08, 31/555

(74) Mandataire: ROLAND, André; P.O. Box 1255, Avenue
Tissot 15, CH-1001 Lausanne (CH).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/CH00/00462

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 30 août 2000 (30.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
60/151,357 30 août 1999 (30.08.1999) US

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): DEBIO-
PHARM S.A. [CH/CH]; Avenue des Terreaux 17, Case
Postale 211, CH-1000 Lausanne 9 (CH).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): IBRAHIM,
Houssam [CH/CH]; 16, ch. des Etournelles, CH-1255
Veyrier (CH). BAYSSAS, Martine [FR/CH]; Avenue
Jordil 13, CH-1006 Lausanne (CH). POURRAT, Henri
[FR/FR]; 154, avenue de la Libération, F-63000 Cler-
mont-Ferrand (FR). DEUSCHEL, Christine [CH/CH];
13, ch. du Treizou, CH-1270 Trélex (CH).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: PHARMACEUTICALLY STABLE OXALIPLATINUM PREPARATION FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

(54) Titre: PREPARATION PHARMACEUTIQUE STABLE D'OXALIPLATINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PARENTERALE

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutically stable oxaliplatinum preparation for parenteral administration, the oxaliplatinum being in a precipitate-free, colourless and clear solution after being preserved for a pharmaceutically acceptable duration. In said preparation, the oxiplatinum is contained in solution in a solvent at a concentration of at least 7 mg/ml and the solvent comprises a sufficient amount of at least a hydroxylated derivative selected among 1,2-propane-diol, glycerol, maltitol, saccharose and inositol. The invention also concerns a method for preparing said solution.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, l'oxaliplatine se trouvant en solution limpide, incolore et exempte de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable. Dans cette préparation, l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7 mg/ml et le solvant comprend une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol. L'invention concerne également un procédé de préparation de ladite préparation.

WO 01/15691 A1

PREPARATION PHARMACEUTIQUE STABLE D'OXALIPLATINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PARENTERALE

10 La présente invention concerne une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine, pour administration par voie parentérale destinée à être perfusée ou injectée, dans laquelle l'oxaliplatine se trouve en solution restant limpide, incolore et exempte de précipité après conservation à une
15 gamme de températures allant de 2°C à 30°C pendant une durée pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un procédé de préparation de ladite préparation.

 L'oxaliplatine (DCI, appelé également *I*-OHP), dérivé complexe du platine (CAS RN: 61825-94-3) décrit par Kidani et al. dans J. Med. Chem.,
20 1978, 21, 1315, est un agent antinéoplasique utilisé par voie intraveineuse tout particulièrement dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Actuellement, il est utilisé en milieu hospitalier sous une forme lyophilisée et sa préparation liquide est reconstituée à l'aide d'une solution glucosée juste avant son administration généralement en
25 perfusion de courte durée.

 L'oxaliplatine, sous cette forme lyophilisée, est formulée avec une quantité importante de lactose (d'un facteur 9 en poids par rapport à l'oxaliplatine). C'est alors une poudre ou un gâteau de couleur blanchâtre.
30 Lors de sa reconstitution, il est préconisé d'utiliser une quantité de solution glucosée telle que la concentration en oxaliplatine dans la préparation ainsi obtenue soit comprise entre 2,5 et 5,0 mg/ml.

 L'oxaliplatine, sous sa forme de substance active pure, est connu
35 pour être légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'acétone. Plus précisément, la solubilité maximale de l'oxaliplatine à saturation dans l'eau

- 5 à 37°C est de 7,9 mg/ml, mais à 20°C, elle chute à 6 mg/ml. Dans le méthanol à 20°C, elle n'est plus que de 0,22 mg/ml.

Récemment, une préparation d'oxaliplatine pharmaceutiquement stable, prête à être administrée par voie parentérale en perfusion,
10 constituée par une solution aqueuse d'oxaliplatine à une concentration d'environ 2 mg/ml, et ne contenant pas d'autres adjuvants, a été décrite par Ibrahim et al. dans WO 96/04904.

Cette préparation offrait au personnel hospitalier le grand avantage,
15 d'une part, de ne plus à avoir à manipuler une poudre ou un gâteau cytotoxique lors de la reconstitution de la préparation pharmaceutique et, d'autre part, d'éviter tout risque d'utiliser par erreur une solution de reconstitution contenant des ions chlorure, telle qu'une solution de chlorure de sodium habituellement utilisée dans ce genre d'opération, qui
20 a pour conséquence grave de décomposer le complexe métallique.

En revanche, cette préparation n'était pas satisfaisante de fait, en particulier, de sa concentration en oxaliplatine très inférieure aux solubilités mentionnées ci-dessus. Cette faible concentration est requise
25 pour prévenir de tout risque de formation de précipités ou de cristaux susceptibles d'apparaître, par exemple, au cours d'une conservation aux basses températures d'un réfrigérateur ou lors d'un transport dans des conditions hivernales. Lorsque de tels précipités apparaissent dans une préparation pharmaceutique, le personnel hospitalier est généralement
30 averti de mettre à l'écart, dans le doute, l'échantillon. Si toutefois, une tentative de redissolution était entreprise, une opération de chauffage à des températures supérieures à 40°C, couplée éventuellement avec une opération de sonification, devrait être entreprise.

35 De ce fait, une préparation pharmaceutique à base d'une solution d'oxaliplatine à une concentration de 2 mg/ml, telle que décrite dans WO 96/04904, nécessite la manipulation de grands volumes. A titre indicatif, la

5 posologie généralement recommandée lors d'un traitement mettant en œuvre une perfusion courte durant entre 2 et 6 heures est de 130 mg d'oxaliplatine par m² de surface corporelle. En prenant comme surface corporelle moyenne une valeur de 1,7 m², il convient alors d'utiliser au moins 110 ml de cette préparation à 2 mg/ml.

10

L'un des buts de la présente invention est de mettre à disposition une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine, pour administration par voie parentérale destinée à être perfusée ou injectée, dont la concentration en oxaliplatine serait nettement augmentée de façon à
15 réduire de façon importante les volumes à manipuler et/ou à utiliser.

Avec de telles préparations, il sera alors possible de faciliter encore le travail du personnel hospitalier en améliorant d'autant leur sécurité.

20 En effet, le nombre de flacons, ou leur volume, sera plus faible, réduisant ainsi les risques lorsqu'une mauvaise manipulation entraînerait leur casse. De plus, le volume requis pour une perfusion ou une injection devenant plus faible, il sera alors possible d'utiliser des seringues dites
25 préremplies de tailles disponibles dans le commerce, ce qui évitera toute manipulation de transvasement devant être effectuée dans des conditions aseptiques dans la pharmacie de l'hôpital. L'adjonction d'un dispositif d'actionnement du piston de la seringue tel qu'un pousse seringue
30 permettra le contrôle à volonté du débit au cours de la perfusion. Un autre avantage sera de pouvoir fournir de telles préparations dans des flacons dits multidoses contenant alors un plus grand nombre de doses et permettant au praticien de prélever à volonté le volume voulu de la préparation pharmaceutique d'oxaliplatine sans avoir à mettre à l'écart la partie résiduelle de la préparation non utilisée.

35 Un autre des buts de la présente invention est de mettre à disposition une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale à concentration élevée, qui soit stable

5 pendant une durée pharmaceutiquement acceptable, c'est à dire qui reste limpide, incolore et exempte de tout précipité à une gamme de températures allant de 2°C à 30°C susceptibles d'être rencontrées au cours de son transport, de son stockage et/ou de sa manipulation.

10 A cet effet, il a été trouvé, de façon surprenante, que, du fait de la présence au sein d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine d'un nombre très limité de dérivés hydroxylés, dont l'utilisation est généralement acceptée pour la préparation de médicaments, la
15 températures d'utilisation s'en trouvaient améliorées de façon importante.

Ainsi, l'un des objets de la présente invention est une préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, l'oxaliplatine se trouvant en solution dans un solvant à une
20 concentration d'au moins 7 mg/ml et le solvant comprenant une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propanediol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol. De préférence, l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7,5 mg/ml.

25

Par préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, on entend une préparation liquide répondant aux critères généralement fixés par les autorités de santé afin qu'elle soit susceptible d'être administrée par voie parentérale chez le
30 mammifère. Parmi ces critères respectés, cette préparation est limpide, incolore et exempte de précipité et le reste ainsi pendant une durée pharmaceutiquement acceptable d'au moins 6 mois, cette durée allant même jusqu'au moins 3 ans, en étant manipulée et/ou conservée à des températures pouvant varier entre environ 2°C et environ 30°C.

35

Le choix limité des dérivés hydroxylés à utiliser s'est fait à la suite d'un très grand nombre d'essais de substances habituellement reconnues

5 pour améliorer la solubilité en milieu aqueux de substances
médicamenteuses. Certains des ces essais apparaîtront, à titre
comparatif, dans les exemples. A titre indicatif, mélangés à l'eau, des
alcools tels que l'éthanol et l'alcool benzylique, la diméthylformamide ou le
diméthylacétamide n'ont pas permis d'augmenter sensiblement la
10 solubilité de l'oxaliplatine. Parmi les polyalkylène et en particulier les
polyéthylène glycols ayant une masse moléculaire allant de 150 à 6000,
seul le polyéthylène glycol a permis d'augmenter de façon importante la
solubilité de l'oxaliplatine. Ce composé n'a toutefois pas été retenu en tant
que composant possible du solvant du fait que la solution obtenue était
15 très colorée. Les éthers couronne tels que certaines cyclodextrines ont
permis d'augmenter très légèrement la concentration de l'oxaliplatine mais
pas suffisamment pour les applications désirées. Parmi les hydrates de
carbone solubilisés dans l'eau, le lactose, le sorbitol, le solkétal, le
mannitol, entre autres, se sont montrés inefficaces. D'autres hydrates de
20 carbone tels que cellobiose, le tréhalose, le mélibiose, le gentiobiose, le
raffinose, le stachyose ou le mélozitose ont montré que, solubilisés dans
l'eau, ils permettaient de dissoudre, au moins en partie, l'oxaliplatine mais
ils étaient disponibles dans le commerce à un prix prohibitif pour être
utilisés comme solvant. Une large gamme de tensioactifs, en particulier
25 pour le Tween 20, le Tween 60 et le Tween 80 se sont montrés inefficaces
pour solubiliser l'oxaliplatine.

De préférence, dans la préparation pharmaceutique selon
l'invention, l'oxaliplatine se trouve en solution dans le solvant à une
30 concentration d'au moins 9 mg/ml. Dans ce cas, un millilitre du solvant
comprend au moins 100 mg d'un ou plusieurs des dérivés hydroxylés
choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.
Lorsque les dérivés hydroxylés se trouvent à l'état liquide à température
ambiante, alors le solvant peut être constitué à 100% d'au moins un de
35 ces dérivés liquides. En général, le solvant comprend également de l'eau.
L'eau utilisée est de préférence de l'eau telle que définie par la

- 5 Pharmacopée européenne comme étant de l'eau pour préparations injectables.

De préférence encore, l'oxaliplatine se trouve en solution dans le solvant à une concentration comprise entre environ 10 mg/ml et environ
10 15 mg/ml.

Le solvant de la préparation selon l'invention peut en outre comprendre d'autres composés, excipients, adjuvants ou additifs, habituellement préconisés par la Pharmacopée européenne lors de la
15 préparation de préparations pharmaceutiques parentérales, à l'exception en particulier de tout composé, complexe métallique ou sel, susceptible de dégrader chimiquement l'oxaliplatine. Cela est le cas pour des composés, des complexes métalliques générant, en particulier au contact de l'eau, des ions chlorure, ou des sels contenant des ions chlorure
20 comme le chlorure de sodium habituellement utilisé pour assurer l'isotonie.

Ainsi, il est possible d'utiliser un tampon pour contrôler le pH de la préparation et/ou renforcer la stabilité de l'oxaliplatine. Toutefois, cet
25 usage ne s'est pas avéré indispensable. Si cependant l'on utilise un tampon, alors ce doit être un tampon contenant au moins l'un des ligands du complexe métallique de l'oxaliplatine ou les précurseurs de ce ligand, par exemple un tampon à base en particulier d'acide oxalique ou l'un de ses sels tel que l'oxalate de sodium, de préférence l'oxalate de sodium.

30

Il est également possible, pour assurer l'isotonie au sang de la préparation, d'utiliser, par exemple, une quantité appropriée de glucose.

Il est également possible, pour assurer une action antimicrobienne,
35 d'utiliser des conservateurs antimicrobiens. Toutefois, cet usage ne s'est pas avéré indispensable du fait que l'oxaliplatine en solution a présenté

- 5 lui-même une efficacité antimicrobienne dans un essai par contamination artificielle préconisé par la Pharmacopée européenne.

De préférence, la préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'invention est conditionnée dans un récipient scellable ou hermétique
10 approprié pour une administration parentérale. Un tel récipient peut être par exemple un flacon dit multidoses, une seringue dite préremplie, une poche souple à perfusion ou une ampoule.

Le flacon multidoses est généralement muni d'un bouchon septum
15 autorisant le passage d'une aiguille de seringue et renferme une quantité de la préparation selon l'invention, prélevable à volonté, suffisante pour permettre de mettre en œuvre un certain nombre de perfusions ou d'injections. A titre indicatif, un flacon multidoses de 500 ml renfermant la
20 préparation selon l'invention dans laquelle l'oxaliplatine se trouve à une concentration de 10 mg/ml contient une quantité suffisante de préparation pour mettre en œuvre une vingtaine de perfusions ou d'injections. Comme mentionné ci-dessus, la préparation selon l'invention a montré en elle-même des propriétés antimicrobiennes telles que l'ajout d'aucun agent de conservation n'est pas nécessaire.

25

La seringue préremplie présente l'avantage qu'aucun transvasement à l'air libre de la préparation selon l'invention n'est nécessaire, et donc il n'est plus obligé de préparer l'équipement d'injection et/ou de perfusion en conditions aseptiques dans la pharmacie de l'hôpital
30 parfois éloignée de la chambre de traitement. Le volume maximum des seringues préremplies disponible dans le commerce est généralement de 50 ml. Comme indiqué ci-dessus, la préparation connue de l'art antérieur a une concentration en oxaliplatine trop faible pour qu'une seule seringue préremplie d'un volume de 50 ml puisse être utilisée lors d'une même
35 perfusion. A titre indicatif, la quantité de la préparation selon l'invention ayant une concentration en oxaliplatine de 10 mg/ml nécessaire lors d'un traitement par perfusion courte peut être contenue dans une seringue

5 préremplie de 25 ml. Avec une telle seringue de 25 ml, il est alors également possible d'utiliser par exemple un pousse-seringue à vitesse programmable permettant ainsi de contrôler de façon fiable le débit au cours de la perfusion ou de l'injection, ce qui allège d'autant le travail de surveillance du praticien.

10

Un des autres objets de la présente invention est l'utilisation, pour la manipulation et/ou le stockage et/ou l'administration de la préparation pharmaceutique, d'un flacon dit multidoses, d'une seringue dite préremplie, d'une poche souple à perfusion ou d'une ampoule.

15

Un autre des objets de la présente invention est un procédé de préparation d'une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine telle mentionnée ci-dessus, comprenant une étape de mise en solution de l'oxaliplatine avec un solvant comprenant une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

20

Plus précisément, ce procédé comprend les étapes suivantes:

a) la mise en contact à une température inférieure à 80°C d'une quantité d'oxaliplatine avec une quantité suffisante dudit solvant afin d'obtenir une concentration en oxaliplatine d'au moins 7 mg/ml;

25

b) l'établissement du mélange obtenu à l'étape a) à une température comprise entre 15°C et 30°C;

c) la soumission du mélange obtenu à l'étape b) à une étape de stérilisation; et

30

d) la conservation dans un récipient approprié tel que mentionné ci-dessus pour une administration parentérale du mélange obtenu à l'étape c) à une température comprise entre 2°C et 30°C.

35

De préférence, la mise en contact selon l'étape a) se fait à une température comprise entre 20°C et 60°C. De préférence encore, elle se fait à une température comprise entre 30°C et 60°C. L'opération de

- 5 stérilisation selon l'étape c) se fait selon les méthodes habituelles bien connues du spécialiste.

Les préparations pharmaceutiques selon l'invention particulièrement intéressantes, leur mode de préparation, leurs avantages
10 en particulier la façon de les mettre en œuvre sont décrits dans les exemples qui suivent.

Exemple 1: Préparation des préparations pharmaceutiques et essais de solubilité à une concentration de 10 mg/ml

15

Le choix des composés susceptibles d'être compris dans le solvant de la préparation selon l'invention s'est fait après observation visuelle d'une solution limpide incolore contenant 10 mg d'oxaliplatine par ml des solvants respectifs après deux périodes d'agitations de 24 heures à 25°C.

20

Pour chacun des mélanges observés, les classements visuels suivants ont été attribués:

- insoluble (I): la quantité solide initiale d'oxaliplatine est restée pratiquement inchangée;
- 25 - partiellement soluble (PS): la quantité solide initiale d'oxaliplatine a été diminuée significativement; et
- soluble (S): la quantité solide initiale d'oxaliplatine a été entièrement ou pratiquement entièrement dissoute.

L'apparition d'une coloration (C) a également été observée.

30

Une poudre d'oxaliplatine (250 mg) est placée dans un récipient de 50 ml jaugé à 25 ml. Le composé à sélectionner (quantité mentionnée dans le tableau 1) est introduit selon dans le récipient conjointement ou préalablement à une addition d'eau en complément à 25 ml.

35

5 Tableau 1

No du mélange	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Composé	éthanol	1,2-propanediol	glycérol	lactose	maltitol	sorbitol
Quantité	9,8 g (12,5 ml)	12,95 g (12,5 ml)	15,76 g (12,5 ml)	1,25 g	5 g	10 g
Solubilité	PS	S	S	PS	S	PS
Coloration	-	-	-	-	-	-
No du mélange	1.7	1.8	1.9	1.10	1.11	1.12
Composé	saccharose	inositol	PEG 200	PEG 300	Tween 20	Tween 80
Quantité	2,5 g	2,5 g	14 g (12,5 ml)	14 g (12,5 ml)	27,4 g (25 ml)	26,6 g (25 ml)
Solubilité	S	S	S	PS	PS	PS
Coloration	-	-	C jaunâtre	C jaunâtre	C	C

Des observations consignées dans le tableau 1, il ressort que, à 25°C sous deux agitations de 24 heures chacune, 250 mg d'oxaliplatine dans 250 ml des mélanges No. 1.2, 1.3, 1.5, 1.7 et 1.8 apparaît comme étant soluble et que les solutions obtenues sont incolores. Ces mélanges sont constitués d'eau et respectivement de 1,2-propanediol, de glycérol, de maltitol, de saccharose et d'inositol.

Dans les autres mélanges mentionnés, il est, soit soluble mais dans ce cas conduit à des solutions colorées jaunâtre, soit partiellement soluble. Les nombreux autres composés constituants des mélanges dans lesquels l'oxaliplatine s'est montré insolubles, soit très partiellement soluble, n'ont pas été consignés dans ce tableau.

Exemple 2: Optimisation de la composition du solvant pour une concentration de 10 mg/ml

Une optimisation de la quantité des composés susceptibles d'être compris dans le solvant de la préparation selon l'invention s'est faite après

- 5 observation visuelle d'une solution limpide incolore contenant 10 mg d'oxaliplatine par ml des solvants respectifs après deux périodes d'agitations de 24 heures à 25°C, de façon similaire à l'Exemple 1 avec cette fois encore 250 mg d'oxaliplatine dans un récipient de 50 ml jaugé à 25 ml et complété à 25 ml par le solvant respectif.

10

Le tableau 2 consigne, pour les composés hydroxylés 1,2-propanediol, glycérol et maltitol, les mélanges dans lesquels aucun résidu n'est décelable et les mélanges dans lesquels les premiers résidus apparaissent.

15

Tableau 2

No du mélange	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6
Composé	1,2-propanediol	1,2-propanediol	glycérol	glycérol	maltitol	maltitol
Quantité	5,9 g (7,5 ml)	3,9 g (5,0 ml)	6,3 g (5,0 ml)	3,1 g (2,5 ml)	5 g	0,5 g
Solubilité	S	PS	S	PS	S	PS

- 20 Exemple 3: Optimisation de la composition du solvant pour une concentration supérieure à 10 mg/ml

25 Une optimisation de la quantité des composés hydroxylé compris dans le solvant de la préparation selon l'invention s'est faite après observation visuelle d'une solution limpide incolore en augmentant progressivement à la fois la quantité d'oxaliplatine et la quantité du composé hydroxylé à volume constant de solvant, en suivant toujours le protocole décrit dans l'Exemple 1.

- 30 Ainsi, pour un volume complété à 25 ml, un mélange aqueux contenant 337,5 mg d'oxaliplatine et 5 g de maltitol est limpide. En revanche, des résidus apparaissent dans un mélange aqueux contenant 400 mg d'oxaliplatine et 12,5 g de maltitol.

5

L'échantillon contenant les 337,5 mg d'oxaliplatine et le 5 g de maltitol a été soumis à des variations de températures qui pourraient être qualifiées d'extrêmes. Tout d'abord, il a été porté à 60°C et a été maintenu à cette température sous agitation pendant une heure. La solution ainsi
10 obtenue était limpide et incolore. Elle a été soumise ensuite à trois congélations successives avec, dans l'intervalle, retour à température ambiante. Cette solution a ensuite séjourné pendant 7 jours à l'intérieur d'un réfrigérateur. A la suite de ce traitement, après retour à la température ambiante, aucun cristal n'a été observé.

15

Dans 25 ml de glycérol à 85%, il a été possible de dissoudre en partie 379,7 d'oxaliplatine.

Exemple 4: Détermination de la solubilité maximale de l'oxaliplatine à
20 température ambiante ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) et à température du réfrigérateur ($5 \pm 3^\circ\text{C}$)

Pour conduire cette détermination, cinq solvants ont été préparés. Ils ont les compositions suivantes:

- solvant 4.1: 1,2-propanediol (50 ml) et eau (50 ml);
- 25 - solvant 4.2: glycérol à 85% (50 ml) et eau (50 ml);
- solvant 4.3: glycérol à 85% (40 ml) et eau (60 ml);
- solvant 4.4: 1,2-propanediol (25 ml), glycérol (25 ml) et eau (50 ml); et
- solvant 4.5: maltitol (50 g) et eau (100 ml).

30

Pour chaque mélange à examiner, l'oxaliplatine (1 g) et le solvant à considérer (50 ml) sont introduits dans un erlenmeyer de 100 ml. Le mélange est placé dans une étuve à une température de 40°C et est soumis à une agitation pendant 120 minutes. Des prélèvements
35 d'échantillon sont effectués respectivement à 90 minutes et à 120 minutes. Une partie de ces échantillons sont amenés à température ambiante ($21 \pm 2^\circ\text{C}$). Un contrôle visuel est effectué puis les échantillons

- 5 sont alors filtrés. La teneur en oxaliplatine (mg/ml) est analysée quantitativement par chromatographie HPLC selon des paramètres bien établis. Tous les résultats sont consignés dans le tableau 4.

Tableau 4

10

No. Mélange	Aspect	Teneur en oxaliplatine (mg/ml), $T_{90 \text{ min}}, 21 \pm 2^\circ\text{C}$	Teneur en oxaliplatine (mg/ml), $T_{120 \text{ min}}, 21 \pm 2^\circ\text{C}$
4.1	incolore	14,01	14,33
4.2	incolore	13,59	13,68
4.3	incolore	12,77	12,93
4.4	incolore	13,74	13,70
4.5	incolore	13,04	13,14

- Une autre partie des échantillons contenant le mélange 4.5 à base du solvant 4.5 sont placés à l'intérieur d'un réfrigérateur à une température de $5 \pm 3^\circ\text{C}$ puis laissés à cette température pendant 7 jours.
- 15 Un contrôle visuel est effectué puis les échantillons sont alors filtrés à froid. La teneur en oxaliplatine (mg/ml) est analysée quantitativement par chromatographie HPLC selon des paramètres bien établis. La teneur mesurée en oxaliplatine est de 12,84 mg/ml et la solution est incolore.

20 Exemple 5: Contrôle de la stabilité sur 3 mois

Pour conduire ce contrôle, l'oxaliplatine a été dissout à raison de 10 mg/ml dans respectivement les quatre solvants de compositions suivantes:

- 25
- solvant 5.1: 1,2-propanediol (50 ml) et eau PPI (50 ml);
 - solvant 5.2: glycérol à 85% (50 ml) et eau PPI (50 ml);
 - solvant 5.4: 1,2-propanediol (25 ml), glycérol (25 ml) et eau PPI (50 ml); et
 - solvant 5.5: maltitol (50 g) et eau PPI (100 ml);
- 30 avec l'expression "eau PPI" signifiant Eau pour préparations injectables au sens de la Pharmacopée européenne.

5

Les préparations ainsi obtenues, réparties en un certain nombre de lots, ont été stérilisées selon les méthodes habituelles connues du spécialiste. Ces lots ont été conservés à l'abri de la lumière pendant une durée de 3 mois, une première partie à une température d'environ 25°C à un taux d'humidité relative de 60%, une deuxième partie à une température d'environ 40°C à un taux d'humidité relative de 75% et enfin une troisième partie à une température d'environ 4°C. Des prélèvements ont été effectués au temps 0, à 1 mois puis à 3 mois, et ont été soumis à un certains nombres d'analyses physico-chimiques. Les résultats obtenus ont montré que les quatre préparations sont stables sur une durée allant au moins jusqu'à 3 mois.

Exemple 6: Efficacité de la conservation antimicrobienne

20 Cette étude a été conduite selon la méthode préconisée à la section 5.1.3. de la Pharmacopée européenne ayant pour titre "Efficacité de la conservation antimicrobienne" en exposant une préparation d'oxaliplatine à la souche *Staphyloccus aureus*. Sous ces conditions, les résultats obtenus ont montré une nette réduction de la population de

25 *Staphyloccus aureus* avec un $\Delta\log$ de 5,99 après 24 heures.

5

Rev ndications

1. Préparation pharmaceutique stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans un solvant à une concentration d'au moins 7 mg/ml et en ce que ledit solvant comprend une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propanediol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

2. Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans ledit solvant à une concentration d'au moins 9 mg/ml et en ce que 1 ml dudit solvant comprend au moins 100 mg d'un ou plusieurs desdits dérivés hydroxylés.

20

3. Préparation pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit solvant comprend en outre de l'eau.

4. Préparation pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'oxaliplatine se trouve en solution dans ledit solvant à une concentration comprise entre environ 10 mg/ml et environ 15 mg/ml.

5. Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se trouve conditionnée dans un récipient approprié pour une administration parentérale.

6. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit récipient est un flacon multidoses.

35

5 7. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une seringue dite préremplie.

8. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une poche souple à perfusion.

10

9. Préparation pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit récipient est une ampoule.

15 10. Procédé de préparation d'une préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant une étape de mélange de l'oxaliplatine avec un solvant comprenant une quantité suffisante d'au moins un dérivé hydroxylé choisi parmi les 1,2-propane-diol, glycérol, maltitol, saccharose et inositol.

20 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) mettre en contact à une température inférieure à 80°C une quantité d'oxaliplatine avec une quantité suffisante dudit solvant afin d'obtenir une concentration en oxaliplatine d'au moins 7 mg/ml;

25 b) ramener le mélange obtenu à l'étape a) à une température comprise entre 15°C et 30°C;

c) soumettre le mélange obtenu à l'étape b) à une filtration aseptique; et

30 d) conserver dans un récipient approprié pour une administration parentérale le mélange obtenu à l'étape c) à une température comprise entre 2°C et 30°C.

12. Utilisation d'un flacon multidoses pour conserver la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

35

5 13. Utilisation d'une seringue dite préremplie pour conserver et/ou manipuler la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

10 14. Utilisation d'une poche souple à perfusion pour conserver et/ou manipuler la préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/CH 00/00462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 February 1996 (1996-02-22) cited in the application claims 1-5,8 ---	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 September 1998 (1998-09-11) claims page 6, line 1 - line 16 ---	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 June 1994 (1994-06-09) claims examples page 9, line 9 - line 16 ---	1-14
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	<p>WO 99 43355 A (SANOFI) 2 September 1999 (1999-09-02) claims 1,9-12,15-30 page 7, line 12 - line 23 page 8, line 1 - line 3 page 9, line 12 - line 18 -----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604904 A	22-02-1996	AT 197249 T AU 2989695 A BR 9508554 A CA 2196922 A CZ 9700379 A DE 69519300 D EP 0774963 A JP 10508289 T US 5716988 A	15-11-2000 07-03-1996 25-11-1997 22-02-1996 11-06-1997 07-12-2000 28-05-1997 18-08-1998 10-02-1998
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A BR 9808221 A EP 1014990 A HR 980095 A NO 994330 A US 6063780 A ZA 9801609 A	22-09-1998 16-05-2000 05-07-2000 31-12-1998 25-10-1999 16-05-2000 08-12-1998
WO 9412193 A	09-06-1994	AU 5416394 A	22-06-1994
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A BR 9908273 A EP 0943331 A NO 20004240 A	15-09-1999 24-10-2000 22-09-1999 18-10-2000



1

2

3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

e Internationale No

PCT/CH 00/00462

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/282 A61K33/24 A61K9/08 A61K31/555

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 04904 A (DEBIOPHARM) 22 février 1996 (1996-02-22) cité dans la demande revendications 1-5,8 ---	1-14
A	WO 98 39009 A (SANOFI) 11 septembre 1998 (1998-09-11) revendications page 6, ligne 1 - ligne 16 ---	1-14
A	WO 94 12193 A (DEBIOPHARM) 9 juin 1994 (1994-06-09) revendications exemples page 9, ligne 9 - ligne 16 ---	1-14

-/--



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A, P	WO 99 43355 A (SANOFI) 2 septembre 1999 (1999-09-02) revendications 1, 9-12, 15-30 page 7, ligne 12 - ligne 23 page 8, ligne 1 - ligne 3 page 9, ligne 12 - ligne 18 -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

s Internationale No

PCT/CH 00/00462

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9604904 A	22-02-1996	AT 197249 T AU 2989695 A BR 9508554 A CA 2196922 A CZ 9700379 A DE 69519300 D EP 0774963 A JP 10508289 T US 5716988 A	15-11-2000 07-03-1996 25-11-1997 22-02-1996 11-06-1997 07-12-2000 28-05-1997 18-08-1998 10-02-1998
WO 9839009 A	11-09-1998	AU 6178198 A BR 9808221 A EP 1014990 A HR 980095 A NO 994330 A US 6063780 A ZA 9801609 A	22-09-1998 16-05-2000 05-07-2000 31-12-1998 25-10-1999 16-05-2000 08-12-1998
WO 9412193 A	09-06-1994	AU 5416394 A	22-06-1994
WO 9943355 A	02-09-1999	AU 2632499 A BR 9908273 A EP 0943331 A NO 20004240 A	15-09-1999 24-10-2000 22-09-1999 18-10-2000



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/28, 33/24, 9/08	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/21527 (43) Date de publication internationale: 20 avril 2000 (20.04.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB99/01670 (22) Date de dépôt international: 13 octobre 1999 (13.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 2067/98 14 octobre 1998 (14.10.98) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO-PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): MAUVERNAY, Roland-Yves [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>	
(54) Title: OXALIPLATINUM PREPARATION PACKAGING (54) Titre: CONDITIONNEMENT D'UNE PREPARATION D'OXALIPLATINE (57) Abstract <p>The invention concerns a liquid pharmaceutical preparation of oxiplatinum packaged in a container, preferably in a sealed soft bag for medical use. The liquid preparation of oxiplatinum can advantageously be presented in the form of a bag with several compartments containing doses of a ready-to-use solution.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à une préparation pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical. La préparation liquide d'oxaliplatine peut se présenter avantageusement sous la forme de poche multicompartimentée permettant le dosage d'une solution prête à l'emploi.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Conditionnement d'une préparation d'oxaliplatine

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche
5 souple étanche à usage médical.

Le complexe optiquement actif du platine cis-oxalato(trans-l-1,2-diaminocyclohexane)platine (II) est connu sous la dénomination commune internationale (DCI) de "oxaliplatine" pour posséder des propriétés anti
10 tumorales et sa préparation a été décrite dans le brevet US 4,169,846.

L'oxaliplatine, comme d'autres complexes du platine tels que le cisplatine ou le carboplatine, est utilisé en tant qu'agent anti néoplastique cytotatique pour le traitement thérapeutique de divers types de cancers.
15 Parmi ceux-ci, on peut citer entre autres le cancer du colon, celui des ovaires, des voies respiratoires supérieures ou les cancers épidermoïdes, ainsi que les tumeurs à cellules germinales (testicules, médiastin, glande pinéale, etc...). L'utilisation de l'oxaliplatine est particulièrement appropriée pour le traitement des cancers du colon résistant aux
20 pyrimidines, ceux du poumon à petites cellules, des lymphomes non Hodgkiniens, des cancers du sein, des cancers des voies aérodigestives supérieures, des mélanomes malins, des hépatocarcinomes, des cancers urothéliaux, ceux de la prostate, etc.

25 La demande internationale WO 96/04904 décrit une préparation pharmaceutique d'oxaliplatine en solution aqueuse. Cette préparation présente l'avantage d'obtenir une solution injectable d'oxaliplatine prête à l'emploi, plus simple et plus sûre à utiliser et moins coûteuse à fabriquer qu'une préparation à partir d'un lyophilisat. Elle présente une pureté
30 chimique (pas de racémisation) et une activité thérapeutique équivalente ou supérieure à celles obtenues à partir d'un lyophilisat reconstitué.

Cette préparation pharmaceutique a été conservée dans des flacons en verre neutre pour usage pharmaceutique sous atmosphère d'un gaz inerte. Cependant, de tels flaconnages, s'ils sont appropriés pour la conservation sur une longue période de la préparation pharmaceutique, ne le sont pas pour contenir cette préparation lors d'une administration
5 par perfusion.

Lors d'opérations de perfusion de préparations liquides de complexes du platine autres que l'oxaliplatine tels que le cisplatine ou le
10 carboplatine, on utilise des poches souples constituées d'un matériau à base de chlorure de polyvinyle (PVC).

Toutefois, et contrairement à ce qui a été observé pour des préparations liquides de cisplatine et de carboplatine, il s'est avéré que, du fait en particulier d'une sensibilité chimique plus accrue, les préparations
15 pharmaceutiques d'oxaliplatine en solution aqueuse ne peuvent se trouver au contact de matériaux à base de PVC, ni être transportées et/ou conservées au sein de récipients, en particulier des poches souples, à base de ces matériaux.

20

Le but de la présente invention est de mettre à disposition des préparations liquides pharmaceutiques d'oxaliplatine qui puissent être non seulement conservées au cours d'une longue période de temps sans qu'aucune perte de qualité ne puisse être constatée, mais également qui
25 puissent être utilisées en particulier pour des opérations de perfusion sans qu'aucune opération de transvasement des préparations liquides pharmaceutiques ne soit à effectuer par le personnel soignant.

A cet effet, la présente invention concerne une préparation liquide
30 pharmaceutique d'oxaliplatine telle que définie à la revendication 1. Les différentes variantes d'exécution sont telles que définies aux revendications 2 à 10.

L'invention sera présentée ci-après à l'aide du dessin dans lequel

- la Fig. 1 représente une vue en coupe de l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- 5 - la Fig. 2 représente une vue en coupe de la poche souple utilisée dans l'invention;
- la Fig. 3 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase liquide entre, d'une part, le PVC et, d'autre part, un matériau approprié pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans
- 10 l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 4 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'eau en phase vapeur de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- 15 - la Fig. 5 représente un diagramme comparatif de la perméabilité à l'oxygène de différents matériaux appropriés pour constituer l'enveloppe de la poche souple utilisée dans l'invention, avant et après une opération de stérilisation;
- la Fig. 6 représente la variation du pH au cours du temps d'une
- 20 préparation selon l'invention; et
- la Fig 7 représente la variation du pH au cours du temps d'une solution pharmaceutique liquide d'oxaliplatine conservée dans un flacon en verre sous atmosphère d'un gaz inerte.

25 La préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la présente invention est conservée, puis utilisée directement, dans une poche souple et flexible réalisée à partir de matériaux plastiques choisis parmi les polyéthylènes (PE), les polypropylènes (PP), les polyacétates d'éthyle et vinyle, les polyamides (PA), les poly-isobutyles (PIB). Le latex peut

30 également être utilisé.

Telle que représentée à la Fig. 1, l'enveloppe de la poche a de préférence une structure multicouche. De préférence encore, la couche interne qui se trouve au contact direct de la préparation pharmaceutique est constituée de PP, la couche externe ou les couches éventuelles
5 intermédiaires pouvant être constituée de l'un quelconque des plastiques mentionnés précédemment. La couche externe ou les couches éventuelles intermédiaires peuvent même être constituées de PVC, l'oxaliplatine ne se trouvant pas au contact direct de ce matériau.

10 Telle que représentée à la Fig 2, et selon une forme particulière de réalisation de l'invention, la poche souple peut être constituée de feuilles soudées de matériaux multicouches. De préférence, la poche souple peut être constituée par au moins deux feuilles soudées entre elles. On
15 préférera plus particulièrement encore que cette poche puisse être constituée de deux feuilles soudées de matériaux multicouches en feuille comprenant un film de l'acide 11-amino-undécanoïque (PA 11) lié par l'une au moins de ses faces à un film de PP au moyen d'un film de polyoléfine, les films de PP formant la paroi interne de la poche souple étanche.

20

La poche souple de l'invention est de préférence constituée en un matériau constitué à 70 % de PP et 30 % de PA 11 et communément appelé V90.

25

Il a été constaté de manière surprenante, au cours d'une étude physico-chimique menée avant et après opération de stérilisation et comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase liquide d'enveloppes de poches souples constituées, d'une part, de PVC, d'autre part, de V90, que les poches constituées à base du matériau V90
30 constituent une excellente barrière à la perte d'eau en général due à l'évaporation. Cette caractéristique ne se retrouve pas dans les poches classiques en PVC, ni même dans celles utilisant le PVC comme

constituant de la couche interne. Les résultats de cette étude sont schématisés par le diagramme de la Fig. 3.

Au cours d'une seconde étude comparant les propriétés de perméabilité à l'eau en phase vapeur du PVC et de différents matériaux constituant les poches souples utilisées pour l'invention, le matériau V90 s'est avéré être le plus étanche comme le montre le diagramme de la Fig. 4.

De telles propriétés d'étanchéité à l'eau sous ses deux formes liquide et gazeuse sont extrêmement importantes pour envisager l'utilisation d'un tel matériau pour la constitution des poches souples utilisées pour l'invention. En effet, les pertes quasiment nulles en eau garantissent la conservation d'une concentration quasiment constante au cours du temps des préparations pharmaceutiques en oxaliplatine. L'emballage excessif de l'enveloppe de la poche utilisée pour l'invention est alors inutile.

L'étanchéité du matériau V90 vis-à-vis de l'oxygène a également été étudiée et comparée à celle du PVC et elle s'est avérée être bien d'un niveau très supérieur. Les résultats de cette étude comparative sont schématisés sur le diagramme de la Fig. 5.

Cette propriété d'étanchéité à l'oxygène est très importante considérant la sensibilité de l'oxaliplatine aux produits oxydants, les produits de dégradation générés au cours d'une telle oxydation étant en général inactifs du point de vue pharmacologique et peuvent être même toxiques pour l'organisme. Cette qualité est tout à fait appropriée lors de l'utilisation de poche souple qui ont l'avantage, par rapport aux flacons en verre, de ne pas requérir de la présence d'atmosphère de gaz inerte.

Le matériau V90, offre également l'avantage du point de vue écologique d'être recyclé et d'être utilisé sous une autre forme, ce qui n'est pas le cas avec le PVC.

5 Un autre intérêt d'utiliser les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP (V90), réside dans la possibilité de faire des soudures étanches très simples. Ainsi on peut obtenir des poches planes comportant des compartiments. Cette caractéristique n'est pas réalisable avec un matériau en PVC qui nécessite l'utilisation de connecteurs pour la
10 communication entre les différents compartiments. Ces connecteurs sont malheureusement sources de fuites, ce qui n'est pas constaté dans le cas de poches en PP (V90).

Ces compartiments peuvent être multiples de manière à permettre
15 le mélange de différentes solutions. Ces compartiments peuvent contenir la solution déjà prête à l'emploi, à la bonne dose, et qui peut être prélevée ou utilisée directement par le personnel médical sans risque d'erreur.

Les matériaux mentionnés précédemment, et particulièrement le PP
20 (V90), présentent également l'avantage de mieux supporter les hautes températures. Ceci est particulièrement intéressant lors de la stérilisation de poches souples contenant une solution d'oxaliplatine par autoclave. Cette stérilisation est bien plus facile car en augmentant la température on peut ainsi diminuer le temps d'exposition.

25

La solution liquide d'oxaliplatine contenue dans ces poches a de préférence une concentration comprise entre 1 et 8 mg/ml. Selon une forme particulière de l'invention, la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 5 mg/ml présentant un pH compris entre 4 et 7,
30 idéalement entre 4,5 et 6. La teneur en oxaliplatine dans la préparation selon une forme particulière de l'invention contient au moins 95 % de la

teneur initiale et présente un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

Une étude de la stabilité de la solution liquide d'oxaliplatine (Tanaka K.K. lot LO 92 TO 34) a été réalisée. Pour cela, des poches 100 ml constituées en PA 11/PP 60/140 et de dimension 13,0 x 12,5 cm ont été employées. Les poches contenaient 200 mg d'oxaliplatine à la concentration de 2 mg/ml, soit 100 ml de solution liquide d'oxaliplatine par poche. Cette étude a été réalisée sur un total de 12 semaines suivant le plan d'échantillonnage figurant au dessin 8. Les poches ont été soumises à des conditions de conservation dites accélérées à une température de 40° C et à une humidité relative (HR) de 75 %.

Les résultats de cette étude de stabilité accélérée sont rassemblés dans le tableau 1.

Cinétique Paramètres	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S12	6 mois	12 mois
Aspect de la solution	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide
Dosage L-OHP/standard (%)	99,7	100,1	100,0	100,9	99,3	97,7	99,3	98,9	98,5
Dosage acide oxalique (%)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Impuretés apparentées (%)	0,10	0,60	0,50	0,50	0,48	0,45	0,40	0,5	0,6
pH	5,56	5,10	5,24	5,22	nM	5,23	5,35	5,20	5,30

NM = Nom mesuré

20

De manière surprenante, la solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche souple est stable pendant une période allant sur une période bien au-delà de trois mois, et même au-delà de six mois.

Etonnamment, cette solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche apparaît rester stable pendant au moins un an.

L'aspect de la solution a été suivi sur douze mois et a montré à
5 notre grande surprise une limpidité et une absence de coloration sur toute cette période. L'analyse de dosages a été effectuée par chromatographie liquide à haute pression (CLHP ou HPLC).

En ce qui concerne le dosage d'oxaliplatine, on obtient une quantité
10 déclarée comprise entre 95 et 105 % en prenant compte de la limite de résolution du système. Pour ce qui est du dosage d'acide oxalique, la limite maximale est de 0,5 % par méthode HPLC.

De la même manière on détermine un pourcentage d'impuretés
15 apparentées maximal de 2 %.

La Fig. 6 montre l'évolution du pH sur 12 semaines. Ce pH est compris entre 4,7 et 5,9 et varie très peu avec le temps, ce qui prouve bien que la solution d'oxaliplatine reste stable dans ce type de poche. Ce
20 système présente une stabilité analogue à celle observée pour une solution d'oxaliplatine soumise aux mêmes conditions et conditionnée en flacon de verre comme le montre la Fig. 7.

Tous les résultats précédents convergent pour montrer que des
25 préparations pharmaceutiques d'oxaliplatine peuvent être conservées, sans qu'aucune dégradation chimique de l'oxaliplatine ne soit observée, sur une longue période dans des poches souples, à partir du moment où elle ne se trouve pas au contact direct d'un matériau à base de PVC. De telles préparations, du fait de la souplesse des matériaux constituant les
30 poches, se trouvent être prêtes à être utilisées pour des opérations de transfusion sans qu'aucune opération de transvasement soit nécessaire.

Revendications

- 1) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine, caractérisée en ce qu'elle se
5 trouve sous forme liquide et en ce qu'elle est contenue dans une poche
souple étanche à usage médical.
- 2) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 1,
caractérisée en ce que ladite poche souple est en matière plastique.
- 10 3) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que l'enveloppe de ladite
poche a une structure multicouche.
- 15 4) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la solution liquide
d'oxaliplatine se trouve au contact d'une couche interne de ladite
enveloppe constituée en un matériau polypropylène.
- 20 5) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration
en oxaliplatine de la préparation pharmaceutique est comprise
entre 1 et 8 mg/ml.
- 25 6) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 5,
caractérisée en ce que ladite concentration est comprise entre 1 et 5
mg/ml.
- 30 7) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des
revendications précédentes, caractérisée en ce que cette poche souple
est constituée de deux feuilles soudées de matériau multicouche en
feuille comprenant un film de polyamide de l'acide 11-amino-un-

décanoïque lié par l'une au moins de ses faces à un film de polypropylène au moyen d'un film de polyoléfine, les films de polypropylène formant la paroi interne de la poche souple étanche.

- 5 8) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que cette poche souple est multi compartimentée.
- 9) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon la revendication 8
10 caractérisée en ce que les multi compartiments sont définis de manière à permettre le dosage d'une préparation prête à l'emploi.
- 10) Préparation pharmaceutique d'oxaliplatine selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que cette solution
15 présente un pH de 4,5 à 6, une teneur en oxaliplatine dans la préparation d'au moins 95 % de la teneur initiale, ainsi qu'un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

FIG. 1

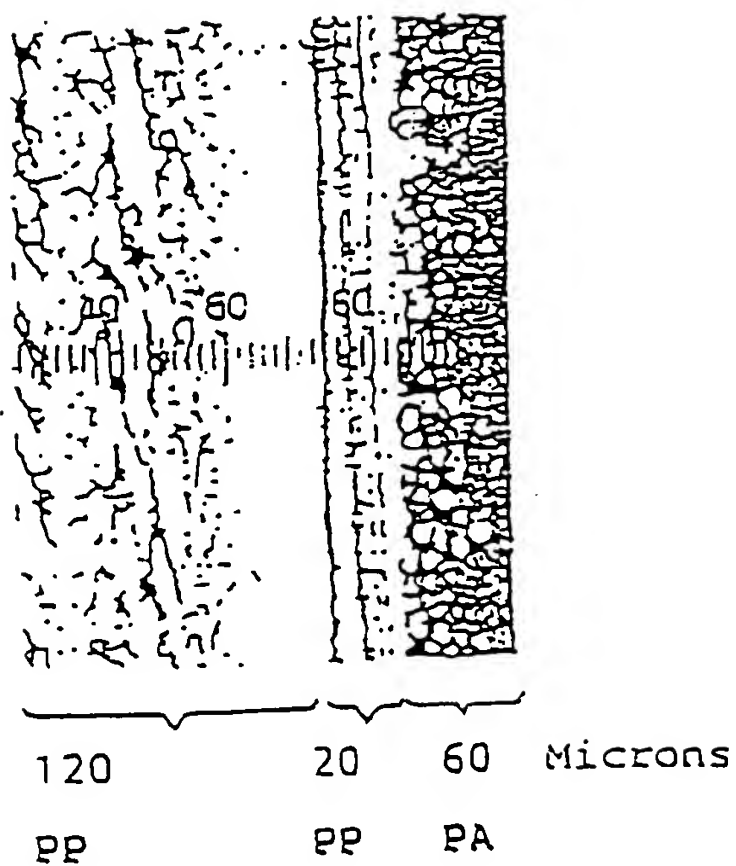


FIG. 2

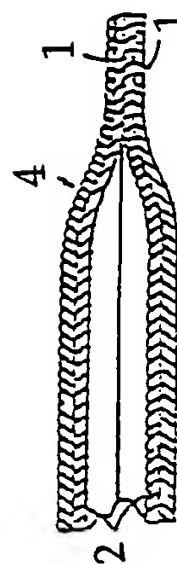


FIG. 3

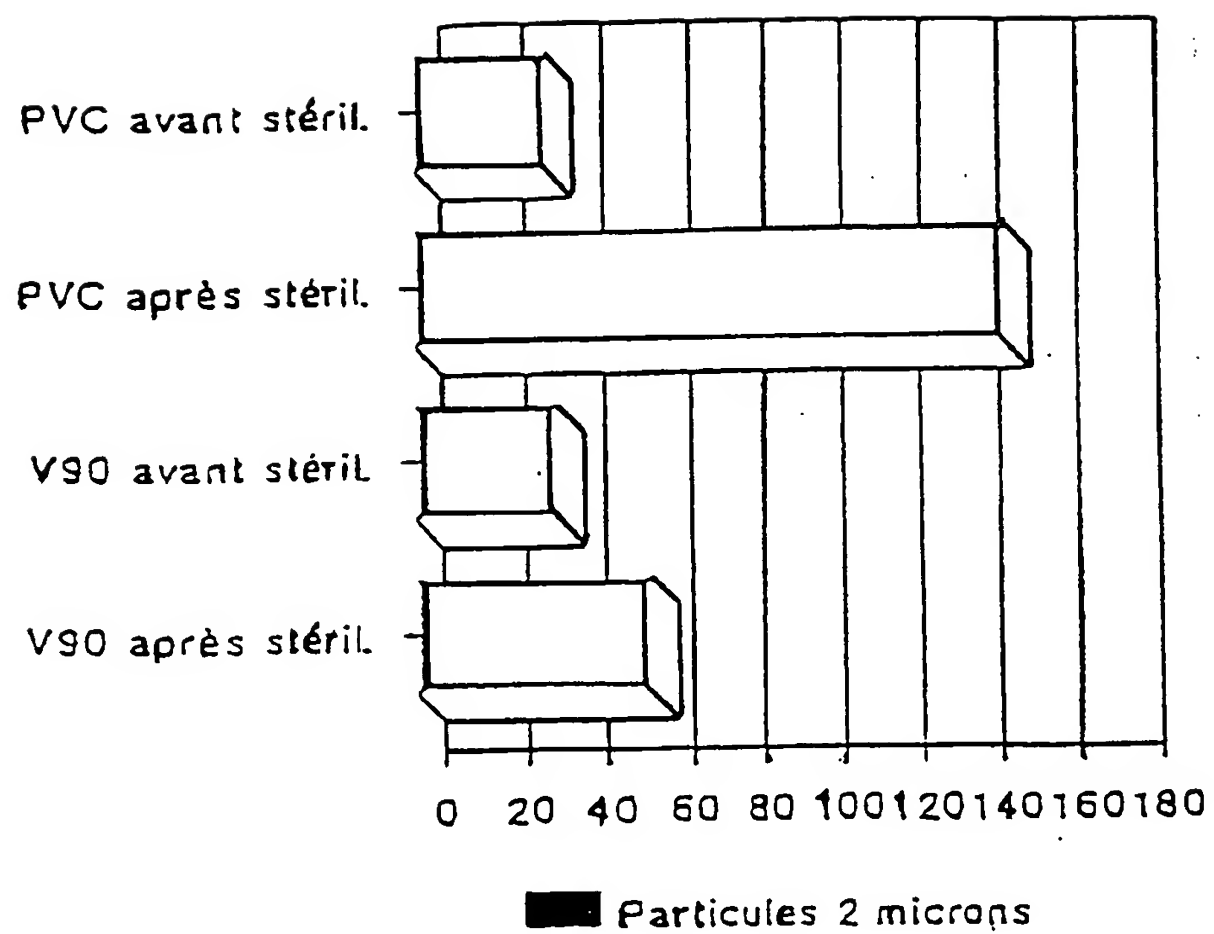


FIG. 4

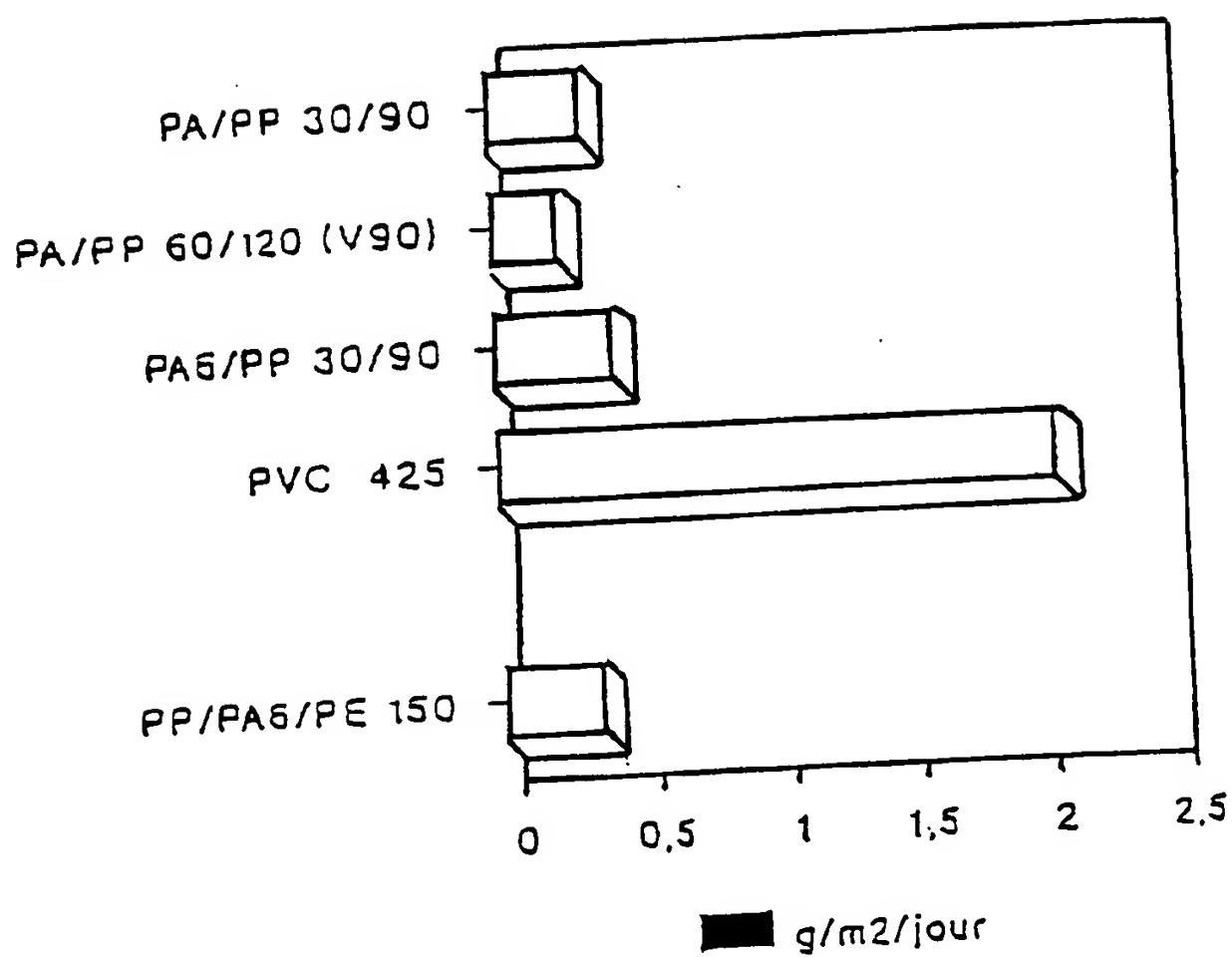


FIG. 5

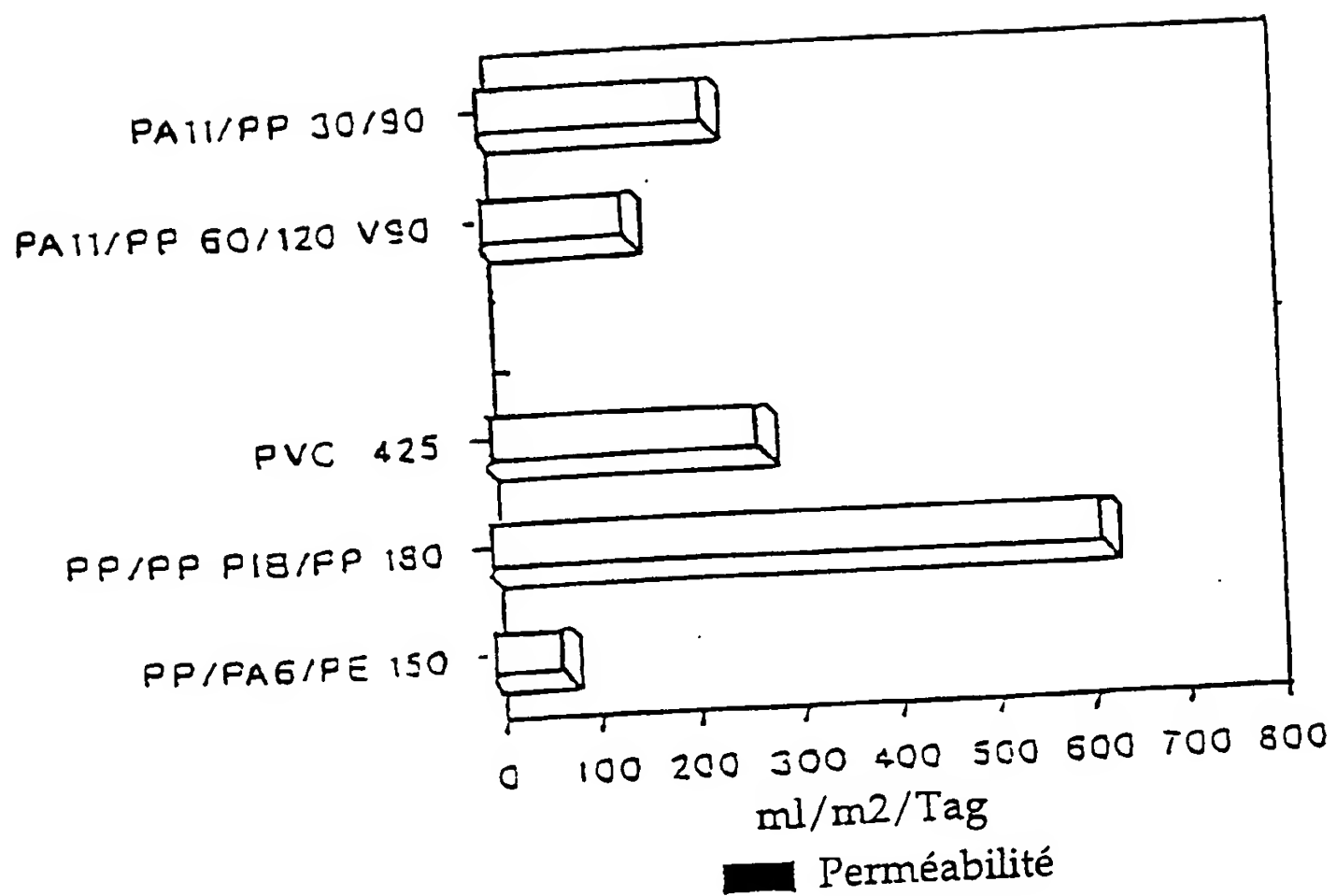


FIG. 6

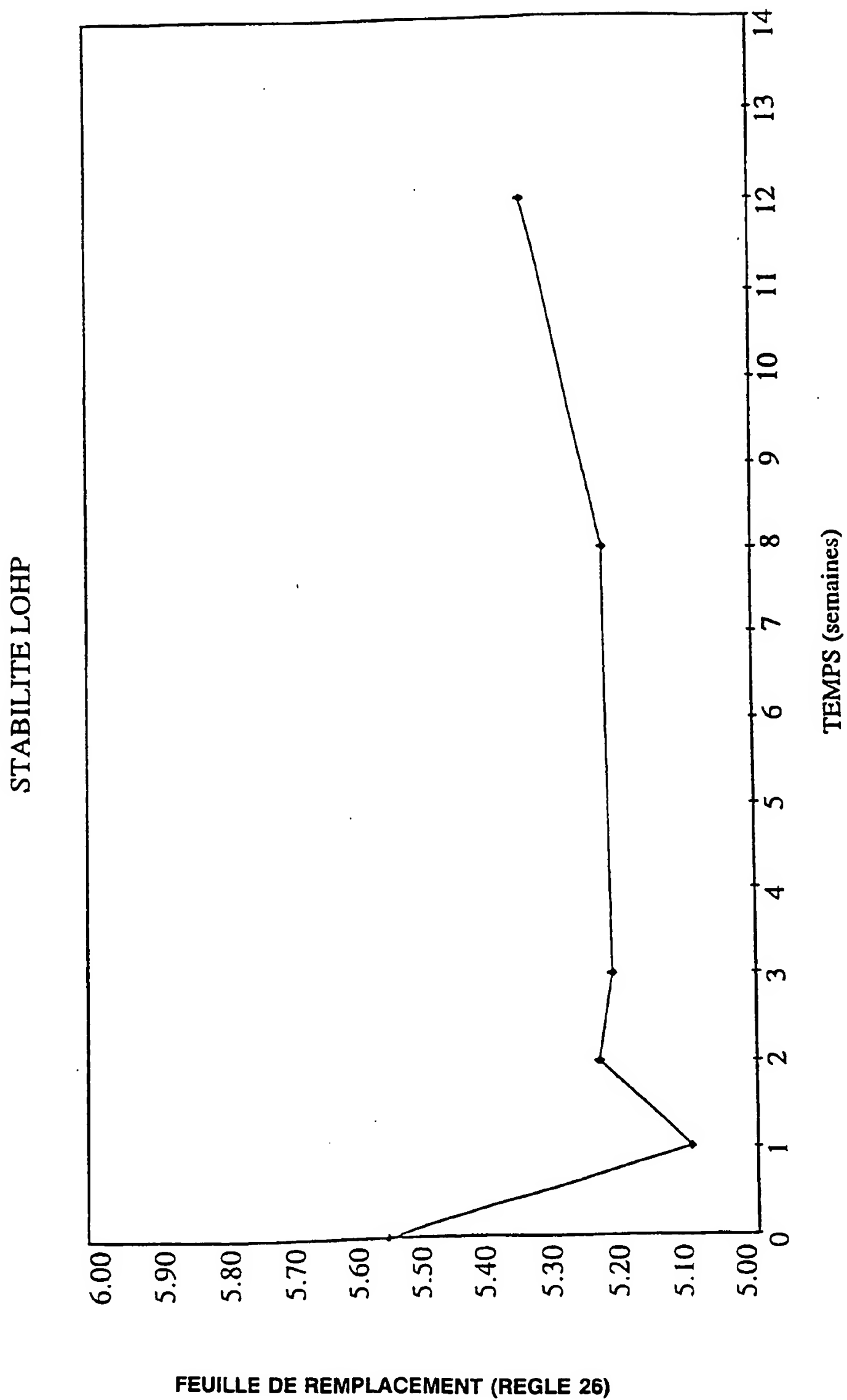


FIG. 7

